



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Efficacy of combination therapy with Dexmedetomidine for Benzodiazepines-induced disinhibition during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (胆膵内視鏡施行時の脱抑制例に対するデクスメデトミジン塩酸塩の併用は有用である)
Author(s) 著 者	池田, 裕貴
Degree number 学位記番号	甲第 3099 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2020-3-31
Original Article 原著論文	Therapeutic advances in gastroenterology accept 済み (令和 2 年 2 月 13 日)
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲 第 3099 号	氏 名	池 田 裕 貴
<p>論文題名</p> <p>Efficacy of combination therapy with Dexmedetomidine for Benzodiazepines-induced disinhibition during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography</p> <p>(胆膵内視鏡施行時の脱抑制例に対するデクスメデトミジン塩酸塩の併用は有用である)</p> <p><研究目的></p> <p>胆道癌、膵癌の診断および治療には内鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）や超音波内視鏡（EUS）は必要不可欠である。ERCPやEUSは消化管内視鏡と比較してスコープ径が太く、検査時間も長いことから苦痛が強い傾向にある。ベンゾジアゼピン系（BZD）薬剤と鎮痛薬を用いて鎮静を行うのが一般的であるが、内視鏡鎮静時に汎用されるmidazolamやdiazepamは脱抑制による体動が生じる事があり、その際は内視鏡継続が困難になる。内視鏡継続困難例に対するプロポフォールの有用性が報告されており、鎮静効果の強さや覚醒速度の速さなど利点が多いが、呼吸抑制に注意を要する。また内視鏡検査時の使用に関しては保険適応外でもある。</p> <p>デクスメデトミジン塩酸塩（DEX）は鎮静・鎮痛・抗不安作用を併せ持つ短時間作用型のα_2アドレナリン受容体作動薬である。DEXはBZD系薬剤と違い、γ-aminobutyric acid（GABA）受容体への親和性を有さないため、呼吸抑制のリスクが少ないと報告されている。従来から集中治療時における人工呼吸器管理の鎮静目的に使用され、その有用性が報告されているが、近年は非挿管下の手術・処置にも使用可能となっている。ERCP施行時におけるDEXとmidazolamの併用は有用であり、midazolam単剤と比較して良好な鎮静効果が得られたと報告されている。しかし、BZD系薬剤による脱抑制例に対するDEXとBZD系薬剤の併用効果は明らかでない。</p> <p>本研究では、胆膵内視鏡施行時の脱抑制例に対するDEXとBZD系薬剤の併用効果を検討した。BZD系薬剤単独と比較して良好な鎮静効果が得られれば、新たな鎮静手段となる可能性があると考えられた。</p> <p><研究方法></p> <p>1) 対象患者の検討</p>			

本研究は単施設後ろ向き観察研究であり、IRB 承認済（承認番号 312-1092）である。2018 年 2 月から 2019 年 8 月まで札幌医科大学附属病院腫瘍内科にて EUS、ERCP を施行された患者が解析対象である。初回の内視鏡検査時に BZD 系薬剤による脱抑制を認めた症例を BZD 群、2 回目の検査時に DEX を併用した症例を DEX 群とし、2 群を比較検討した。

2) 鎮静方法およびモニタリングの検討

鎮静剤投与前に血圧、心拍数、経皮的酸素飽和度（SpO₂）を測定し、検査施行中は 5 分ごとに血圧、心拍数、SpO₂ を測定した。なお、検査施行中は酸素投与（経鼻カニューレ 2L/分）を行った。

BZD 群は内視鏡挿入前に BZD 系薬剤（diazepam もしくは midazolam）と鎮痛剤（meperidine）を投与した。DEX 群は初期負荷として 6 μ g/kg/時を 10 分間投与、維持量は 0.4 μ g/kg/時とし、内視鏡挿入前に diazepam と meperidine を投与した。両群共に鎮静が浅くなった場合は diazepam もしくは midazolam を追加し、疼痛が出現した場合は meperidine を追加した。

3) 検査施行中の鎮静レベルの検討

鎮静レベルの評価は Ramsay sedation scale（RSS）、体動スコア、鎮静剤追加回数で行った。体動スコアは 4 段階に分けて評価し、スコア 1 は抑制不要、スコア 2 は四肢抑制が必要、スコア 3 は体幹抑制が必要、スコア 4 は検査中止とした。また、脱抑制を認めた症例を研究対象としていることから、処置完遂割合も比較検討した。

4) 薬剤使用による偶発症に対する検討

鎮静中は収縮期血圧・心拍数・SpO₂ を記録し、鎮静前および最低値を比較検討した。また、2 群間の血圧低下（収縮期血圧 90mmHg 未満）、徐脈（50/分未満）、呼吸抑制（SpO₂ 90%未満）の割合も比較検討した。

5) 統計学的検討

統計学的有意差検定は Chi-squared test, Fisher's exact, McNemar's test, Wilcoxon signed-rank test を用いて行い、 $p < 0.05$ をカットオフ値とした。

< 研究成績 >

1) 患者背景

本研究は同一患者において、DEX 併用の有無で鎮静効果を比較検討している。症例数は 22 例（男性 17 例、女性 5 例）、年齢中央値は 71 歳（21-86）であった。常習飲酒家は 8 例（36.4%）、睡眠導入剤常習者は 3 例（13.6%）であった。原疾患の内訳は胆道癌 9 例（40.9%）、胆管結石 4 例（18.2%）、膵癌 2 例（9.1%）、良性胆管狭窄 2 例（9.1%）、乳頭部腫瘍 2 例（9.1%）、慢性膵炎 1 例（4.5%）、膵管内乳頭粘液性腫瘍 1 例（4.5%）、肝細胞癌 1 例（4.5%）であった。初回検査は ERCP 16 例、EUS 6 例、2 回目の検査は全例 ERCP であった。

2) DEX 群において、処置完遂割合は有意に増加した

処置内容は胆道ドレナージ (DEX 群 15 例、BZD 群 13 例)、管腔内超音波検査 (DEX 群 3 例、BZD 群 5 例)、透視下生検 (DEX 群 10 例、BZD 群 4 例)、結石排石術 (DEX 群 3 例、BZD 群 0 例)、経口胆道鏡 (DEX 群 10 例、BZD 群 0 例) であった。DEX 群において、透視下生検 ($p < 0.05$)、経口胆道鏡 ($p < 0.001$) の施行割合は有意に増加していた。検査時間は DEX 群 51 ± 29 分、BZD 群 47 ± 22 分と、有意差を認めなかった ($P = 0.58$)。処置完遂割合は DEX 群 95.5%、BZD 群 63.6%と DEX 群で有意に増加した ($p < 0.05$)。

3) DEX の併用により、良好な鎮静効果が得られた

鎮静効果は RSS、体動スコア、鎮静剤追加回数について評価した。RSS は DEX 群 5.1 ± 0.5 、BZD 群 4.0 ± 0.5 と、DEX 群で有意に増加した ($p < 0.001$)。体動スコアは DEX 群 1.7 ± 0.8 、BZD 群 3.2 ± 0.7 と、DEX 群で有意に低下した ($p < 0.001$)。鎮静剤追加回数は DEX 群 2.6 ± 2.1 回、BZD 群 5.3 ± 2.4 と、DEX 群で有意に減少した ($p < 0.01$)。いずれの検討項目においても DEX 群が有意に改善しており、DEX の併用により良好な鎮静効果が得られたと考えられた。

4) 偶発症の割合は両群に有意差を認めなかった

検査中の収縮期血圧の最低値は DEX 群 103 ± 22 mmHg、BZD 群 101 ± 18 mmHg と、両群とも鎮静前と比較し有意に低下した ($p < 0.001$ 、 $p < 0.001$)。心拍数の最低値は DEX 群 56 ± 11 回、BZD 群 73 ± 17 回と、両群とも鎮静前と比較し有意に低下した ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$)。SpO₂ の最低値は DEX 群 $96 \pm 4\%$ 、BZD 群 $93 \pm 4\%$ と、両群とも鎮静前と比較し有意に低下した ($p < 0.001$ 、 $p < 0.001$)。血圧低下は DEX 群 2 例 (9.1%)、BZD 群 1 例 (4.5%) に認めたが、両群に有意差を認めなかった ($p = 1.00$)。徐脈は DEX 群 6 例 (27.3%)、BZD 群 2 例 (9.1%) に認めたが、両群に有意差を認めなかった ($p = 0.22$)。呼吸抑制は DEX 群 2 例 (9.1%)、BZD 群 4 例 (18.2%) に認めたが、両群に有意差を認めなかった ($p = 0.68$)。有意差を認めなかったものの、DEX を併用することにより徐脈は増加、呼吸抑制は減少する傾向にあった。

< 考察 >

本研究では脱抑制例に対して、BZD 系薬剤に DEX を併用した群の鎮静効果を、従来の BZD 系薬剤の群と比較検討した。まず処置内容を検討したところ、透視下生検、経口胆道鏡の施行割合が DEX 群に有意に増加しており、処置完遂割合も DEX 群で有意に増加していた。ERCP 関連処置の中で生検や胆道鏡は適切に鎮静されていない状態での施行は困難であり、DEX 併用により複雑な処置を施行できたと考えられた。続いて鎮静レベルを RSS で評価し、DEX 群でより深い鎮静が得られたことがわかった。ただ、脱抑制による体動は無意識下で起こることもあり、質のいい鎮静を得られたかの評価も必要であった。鎮静の質を体動スコア、鎮静剤使用回数で検討したところ、DEX 群でどちらも有意に改善していた。以上から DEX の併用により体動が減少し、質のいい鎮静が得られたことから処置完遂割合が増加したと考えられた。

次に、鎮静前後の呼吸・循環動態の変化を検討したが、両群に有意差を認めなかった。DEX の呼吸抑制作用は軽度であるが、血圧低下・徐脈の出現に留意することとされている。有意差を認めないものの、DEX の併用にて呼吸抑制は減少する一方で、徐脈は増加傾向にあることから、循環動態の変化、特に徐脈には留意する必要があると考えられた。

内視鏡鎮静時にたびたび出現する脱抑制による体動は処置の継続を妨げ、時に中止しなければならないこともあり臨床上問題となる。プロポフォールとの併用も有用とされているが、呼吸抑制のリスクが高めであること、内視鏡検査時の使用は保険適応外ということが問題となる。その点、DEX は治療内視鏡時に保険適応があり、日常診療でも使用可能である。

BZD 系薬剤による副作用として奇異反応があることは知られている。抑うつ状態・幻覚や妄想などの精神病状態・興奮や攻撃性などの脱抑制があるが、内視鏡鎮静時に問題となるのは脱抑制である。脱抑制のメカニズムとしていくつかの説があり、抗コリン作用、セロトニン系の関与、ドーパミン神経系の賦活化、遺伝要因が示唆されているが、いずれも詳細は不明である。DEX は GABA 受容体を介さずに鎮静・鎮痛・抗不安作用を発揮するが、どのような機序で脱抑制を抑えるかは不明である。ただ胆膵内視鏡は処置内容が複雑であり、しばしば疼痛を惹起する。DEX 併用により従来の BZD 系薬剤単独の鎮静法と比較しより苦痛を軽減させることができた結果、脱抑制の出現を抑えられたのではないかと思われた。

< 結論 >

BZD 系薬剤による脱抑制例において、DEX の併用により体動が減少し良好な鎮静効果が得られ、その結果処置完遂割合が増加した。脱抑制による検査継続困難例に対しては、DEX の併用が新たな鎮静手段となる可能性がある。

論文審査の要旨及び担当者

(令和2年3月31日授与)

報告番号	甲第 3099 号	氏 名	池田 裕貴
論文審査 担 当 者	主査 教授 加藤 淳二	副査 教授 山蔭 道明	
	副査 教授 仲瀬 裕志	委員 教授 升田 好樹	

論文題名	Efficacy of combination therapy with Dexmedetomidine for Beznodiazepines-induced during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography
結果の要旨	
<p>本研究では、胆膵内視鏡施行時の脱抑制例に対する DEX 併用の有用性を検討した。DEX の併用により体動が減少し、質のいい鎮静をもたらすことが分かった。その結果、処置完遂割合が増加した。呼吸・循環動態の変化は DEX 併用の有無で差はなく、安全性に関しても問題ないとする。</p> <p>本研究は内視鏡鎮静時の脱抑制という問題点に対し、DEX の併用が新たな鎮静手段となる可能性を示唆するものであり、学位論文として医学博士授与に値するものと考えられた。</p>	